

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, 2 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цисатракурия безилат.

Каждый мл раствора содержит 2 мг цисатракурия (эквивалентно 2,68 мг цисатракурия безилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета или зеленовато-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ применяется у взрослых и детей от 1 месяца во время хирургических операций и других вмешательств:

- для миоплегии в качестве дополнения к общей анестезии или седации в отделениях интенсивной терапии (ОИТ);
- для проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ должны назначать врачи-анестезиологи или врачи других специальностей, имеющие опыт применения миорелаксантов. Необходимо обеспечить доступность и готовность оборудования для интубации трахеи и поддержания легочной вентиляции и адекватного насыщения крови кислородом.

Мониторинг

Как и при использовании других миорелаксантов, при применении препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ для индивидуального подбора дозы рекомендуется мониторинг нейромышечной функции.

Режим дозирования

Болюсное внутривенное введение

Интубация трахеи

Для интубации трахеи рекомендуемая доза препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, которую следует вводить быстро в течение 5–10 с, составляет 0,15 мг/кг. Эта доза обеспечивает оптимальные условия для интубации трахеи в течение 120 с после инъекции. При введении более высоких доз препарата нервно-мышечная блокада наступает быстрее. В таблице приведены средние фармакодинамические показатели цисатракурия при введении в дозах от 0,1 до 0,4 мг/кг здоровым взрослым добровольцам во время комбинированной внутривенной анестезии (тиопентал натрия, фентанил и мидазолам) или анестезии пропофолом.

Средние значения данных по фармакодинамике в пределах средних значений доз препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ

Начальная доза препарата, мкг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90% супрессии T ₁ ^a , мин	Время до наступления максимальной супрессии T ₁ ^a , мин	Время до наступления 25% спонтанного восстановления T ₁ ^a , мин
0,1	Комбинированная с применением опиоидов	3,4	4,8	45
0,15	Пропофол	2,6	3,5	55
0,2	Комбинированная с применением опиоидов	2,4	2,9	65
0,4	Комбинированная с применением опиоидов	1,5	1,9	91

^aT₁ — одиночное сокращение мышцы, приводящей большой палец руки, а также первое ее сокращение в ответ на серию из четырех импульсов при супрамаксимальной электрической стимуляции локтевого нерва.

Энфлуран и изофлуран могут удлинять продолжительность блокады, вызванной первоначальной дозой препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, на 15% (см. раздел 4.5).

Поддерживающая доза

Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью поддерживающих доз препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ. Так, во время комбинированной внутривенной анестезии с применением опиоидов или анестезии пропофолом препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ в дозе 0,03 мг/кг удлиняет нервно-мышечную блокаду приблизительно на 20 мин. Однако последующее введение поддерживающих доз не приводит к прогрессирующему удлинению блокады.

Спонтанное восстановление

После того как спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости началось, его скорость не зависит от введенной дозы препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ. Во время комбинированной внутривенной анестезии с применением опиоидов или анестезии пропофолом среднее время восстановления нервно-мышечной проводимости от 25% до 75% и от 5% до 95% составляет приблизительно 13 мин и 30 мин соответственно.

Обратимость

Вызванная препаратом Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ нервно-мышечная блокада легко устраняется ингибиторами холинэстеразы в стандартных дозах. После введения ингибитора холинэстеразы в среднем при 10% T₁ восстановления проводимости среднее время восстановления проводимости от 25% до 75% и до полного восстановления (соотношение T₄:T₁ ≥ 0,7) составляет приблизительно 4 мин и 9 мин соответственно.

Инфузионное введение

Для поддержания нервно-мышечной блокады препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ можно вводить инфузионно. Для восстановления блокады T₁ на уровне 89–99% после появления признаков спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости рекомендуется начальная скорость инфузии 3 мкг/кг/мин (0,18 мг/кг/ч). После первоначальной стабилизации нервно-мышечной блокады для ее поддержания на этом уровне у большинства пациентов достаточна скорость инфузии в пределах 1–2 мкг/кг/мин (0,06–0,12 мг/кг/ч).

Во время анестезии изофлураном или энфлураном может потребоваться снижение скорости инфузии препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ на 40% (см. раздел 4.5).

Скорость инфузии зависит от концентрации цисатракурия безилата в инфузионном растворе, требуемой глубины нервно-мышечной блокады и массы тела пациента.

В таблице приведены рекомендации по введению неразведенного раствора препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ

Скорость инфузии препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, раствор для внутривенного введения, 2 мг/мл

Масса тела пациента	Доза (мкг/кг/мин)				Скорость инфузии
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	мл/ч
70	2,1	3,2	4,2	6,3	мл/ч
100	3,0	4,5	6,0	9,0	мл/ч

Непрерывная инфузия препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ с постоянной скоростью не сопровождается прогрессирующим усилением или ослаблением нервно-мышечной блокады.

После прекращения инфузии препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости происходит со скоростью, сопоставимой с таковой после однократного болюсного введения препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Фармакодинамика препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у них сходна с таковой у пациентов молодого возраста, однако действие препарата, как и других миорелаксантов, может начаться несколько позже.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Фармакодинамика препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек, однако действие препарата может начаться несколько позже.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности не требуется. Фармакодинамика препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией печени, однако действие препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ может начаться несколько раньше.

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Быстрое болюсное введение препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ (в течение 5–10 с) в любой изученной дозе (до 0,4 мг/кг включительно, что в 8 раз превышает эффективную дозу, необходимую для 95% подавления реакции отводящей мышцы большого пальца кисти в ответ на стимуляцию локтевого нерва ($8 \times ЭД_{95}$)) пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (I–III функциональный класс по NYHA, подвергающиеся аортокоронарному шунтированию) не сопровождается клинически значимыми реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями

Рекомендуемая начальная доза препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у таких пациентов не должна превышать 0,02 мг/кг (см. раздел 4.4).

Пациенты с ожогами

При назначении таким пациентам препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, как и других недеполяризующих миорелаксантов, вероятно, потребуется увеличение дозы, а также необходимо иметь в виду возможность уменьшения продолжительности действия препарата (см. раздел 4.4).

Применение в ОИТ

Взрослым пациентам в ОИТ препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ можно вводить болюсно и/или инфузионно.

Для взрослых пациентов в ОИТ рекомендуемая начальная скорость инфузии препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ составляет 3 мкг/кг/мин (0,18 мг/кг/ч). Требуемая доза варьирует в широких пределах у разных пациентов и может со временем возрастать или снижаться. В клинических исследованиях средняя скорость инфузии составляла 3 мкг/кг/мин [от 0,5 до 10,2 мкг/кг/мин (от 0,03 до 0,6 мг/кг/ч)].

Среднее время до полного спонтанного восстановления проводимости после длительной (до 6 дней) инфузии препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у пациентов в ОИТ составляет приблизительно 50 мин.

Восстановление проводимости после инфузии препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у пациентов в ОИТ не зависит от длительности инфузии.

Применение у пациентов, которым проводятся операции на сердце в условиях гипотермии
Нет данных по применению препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ во время операций на сердце в условиях гипотермии (25–28 °С). Как и у других миорелаксантов, скорость инфузии, необходимая для поддержания адекватной хирургической миорелаксации в этих условиях, как ожидается, может быть значительно уменьшена.

Дети

Новорожденные в возрасте до 1 месяца

Данные по применению препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у детей в возрасте до 1 месяца отсутствуют, поэтому невозможно дать рекомендации по режиму дозирования препарата у данной возрастной группы.

Болюсное внутривенное введение

Интубация трахеи (дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет)

Как и у взрослых, начальная доза препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ для интубации трахеи у детей составляет 0,15 мг/кг, которая вводится быстро внутривенно в течение 5–10 с и создает оптимальные условия для интубации трахеи в течение 120 с после инъекции. Фармакодинамические данные для этих доз представлены в таблицах ниже. На основании фармакодинамических данных для обеспечения нервно-мышечной блокады меньшей продолжительности рекомендуется начальная доза препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ 0,1 мг/кг; в этом случае сходные условия для интубации трахеи создаются через 120–150 с после введения препарата.

Применение препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ для проведения интубации у детей с классом III–IV по ASA (Американское общество анестезиологов) не изучалось.

Другие показания к применению

Данные по применению препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у детей младше 2 лет при проведении длительных или больших операций ограничены.

При применении препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет продолжительность нервно-мышечной блокады меньше, а ее спонтанное восстановление происходит быстрее по сравнению со взрослыми при одинаковых условиях анестезии. Выявляются незначительные отличия фармакодинамических показателей препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у детей в возрасте от 1 до 11 месяцев от таковых у детей в возрасте от 1 года до 12 лет. Фармакодинамические показатели препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у детей в возрасте от 1 до 11 месяцев и от 1 года до 12 лет представлены в таблицах.

Дети в возрасте от 1 до 11 месяцев

Начальная доза препарата, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90% супрессии T ₁ , мин	Время до наступления максимальной супрессии T ₁ , мин	Время до наступления 25% спонтанного восстановления T ₁ , мин
0,15	Галотан	1,4	2,0	52
0,15	Комбинированная с применением опиоидов	1,4	1,9	47

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Начальная доза препарата, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90% супрессии T ₁ , мин	Время до наступления максимальной супрессии T ₁ , мин	Время до наступления 25% спонтанного восстановления T ₁ , мин
0,15	Галотан	2,3	3,0	43
0,15	Комбинированная с применением опиоидов	2,6	3,6	38

В случае применения препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ не для интубации: может быть использована доза менее 0,15 мг/кг. Фармакодинамические данные для доз 0,08 и 0,1 мг/кг для детей в возрасте от 2 до 12 лет представлены в таблице ниже:

Начальная доза препарата, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90% супрессии T ₁ , мин	Время до наступления максимальной супрессии T ₁ , мин	Время до наступления 25% спонтанного восстановления T ₁ , мин
0,08	Галотан	1,7	2,5	31
0,1	Комбинированная с применением опиоидов	1,7	2,8	28

Галотан может увеличивать продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной препаратом Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, не более чем на 20% (см. раздел 4.5). Информации об использовании препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у детей во время анестезии изофлураном или энфлураном нет, однако можно ожидать, что данные ингаляционные анестетики так же, как и у взрослых, способны увеличить продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной препаратом, не более чем на 20%.

Поддерживающая доза (дети в возрасте от 2 до 12 лет)

Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью введения препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ в поддерживающих дозах. При анестезии галотаном введение препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ детям в возрасте от 2 до 12 лет в дозе 0,02 мг/кг увеличивает продолжительность нервно-мышечной блокады приблизительно на 9 мин (см. раздел 4.5). Однако последующее введение поддерживающих доз не приводит к прогрессирующему удлинению блокады.

Поддерживающая доза (дети в возрасте до 2 лет)

Данных для того, чтобы дать конкретные рекомендации по подбору поддерживающей дозы у детей в возрасте до 2 лет, недостаточно. Однако очень ограниченные данные клинических исследований у детей до 2 лет показывают, что поддерживающая доза 0,03 мг/кг может продлить клинически эффективную нервно-мышечную блокаду до 25 мин при комбинированной внутривенной анестезии с применением опиоидов.

Спонтанное восстановление (дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет)

После того, как спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости началось, его скорость не зависит от введенной дозы препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ. Во время комбинированной внутривенной анестезии с применением опиоидов или ингаляционной анестезии галотаном среднее время восстановления проводимости от 25% до 75% и от 5% до 95% составляет приблизительно 11 мин и 28 мин соответственно.

Обратимость (дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет)

Вызванная препаратом Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ нервно-мышечная блокада легко устраняется под действием ингибиторов холинэстеразы в стандартных дозах. Среднее время восстановления проводимости от 25% до 75% и до полного восстановления (коэффициент $T_4:T_1 \geq 0,7$) после введения ингибитора холинэстеразы, в среднем при 13% T_1 восстановления проводимости составляет приблизительно 2 мин и 5 мин соответственно.

Инфузионное введение

Несмотря на то, что введение препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ в виде инфузии у детей в возрасте до 2 лет специально не изучалось, по аналогии с дозами для болюсного введения можно предположить, что скорость инфузии в этой возрастной группе должна быть такой же, как и у детей более старшего возраста.

Режим дозирования для детей от 2 до 12 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Кардиохирургические вмешательства

Данные по применению препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у детей, подвергающихся кардиохирургическим операциям, отсутствуют.

Способ применения

Для внутривенного болюсного или инфузионного введения.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цисатракурия безилату, атракурия безилату, бензолсульфоновой кислоте и к другим производным бисбензилхинолинов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- у пациентов с нарушением кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса;
- у пациентов с карциноматозом или нервно-мышечными заболеваниями (в том числе миастения gravis или миастенический синдром) или других состояниях, которые могут привести к продолжительной нервно-мышечной блокаде (см. раздел 4.2);
- у пациентов с ожогами;
- у пациентов с гемипарезом или парапарезом.

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ вызывает паралич дыхательных и скелетных мышц, но не влияет на сознание или порог болевой чувствительности.

Гиперчувствительность

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности на другие миорелаксанты, поскольку была выявлена высокая частота встречаемости перекрестной чувствительности между миорелаксантами (более 50%).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ не обладает выраженными М-холиноблокирующими или ганглиоблокирующими свойствами, поэтому препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ не оказывает клинически значимого эффекта на частоту сердечных сокращений и не влияет на брадикардию, вызываемую многими средствами для анестезии или стимуляцией блуждающего нерва во время операции.

Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями

У пациентов с миастенией gravis и другими формами нервно-мышечных заболеваний значительно повышена чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам.

Пациенты с нарушениями кислотно-щелочного равновесия и/или электролитного обмена

Выраженные нарушения кислотно-щелочного равновесия и/или электролитного обмена могут повышать или снижать чувствительность пациентов к миорелаксантам.

Пациенты со злокачественной гипертермией

Влияние препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ на пациентов со злокачественной гипертермией в анамнезе не изучалось.

Исследования, проведенные на животных (свиньях), восприимчивых к злокачественной гипертермии, показали, что препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ не вызывает этот синдром.

Пациенты с ожогами

Влияние препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ на пациентов с ожогами также не изучалось. Вероятна резистентность таких пациентов к препарату ЦИСТАРАКУРИУМ-ДЖИЭФСИ, как и у других недеполяризующих миорелаксантов (см. раздел 4.2).

Пациенты с гемипарезом и парапарезом

У пациентов с геми- и парапарезом при повреждениях нижних конечностей также может отмечаться резистентность к действию недеполяризующих миорелаксантов. Для правильного подбора дозы необходимо проводить мониторинг нейромышечного блока на неповрежденной конечности (см. раздел 4.2).

Пациенты в отделениях интенсивной терапии (ОИТ)

Введение животным лауданозина (метаболита цисатракурия безилата и атракурия безилата) в высоких дозах сопровождалось транзиторным снижением артериального давления и в некоторых случаях — с симптомами возбуждения коры головного мозга.

У наиболее чувствительных видов животных наблюдались реакции на лауданозин в концентрациях, сопоставимых с достигаемыми у некоторых пациентов, находящихся в ОИТ, после длительной инфузии атракурия.

Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у пациентов в ОИТ, которые получали атракурия безилат в сочетании с другими препаратами. Поскольку они обычно страдали одним или несколькими заболеваниями, предрасполагающими к появлению судорог (такими, как черепно-мозговая травма, гипоксическая энцефалопатия, отек головного мозга, вирусный энцефалит, уремия), то причинно-следственная связь развития судорог с лауданозином не установлена. Кроме того, следует иметь в виду, что концентрация лауданозина в плазме крови при введении цисатракурия безилата приблизительно в 3 раза меньше, чем при инфузии атракурия безилата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Многие препараты оказывают влияние на выраженность и/или продолжительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

Усиливают эффект миорелаксантов

- средства для общей анестезии:
 - средства для ингаляционного наркоза, такие как энфлуран, изофлуран и галотан,
 - кетамин,
 - другие недеполяризующие миорелаксанты;
- другие препараты:
 - антибиотики, в том числе аминогликозиды, полимиксины, спектиномицин, тетрациклины, линкомицин и клиндамицин,
 - антиаритмические препараты, включая пропранолол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, лидокаин, прокаинамид и хинидин,
 - диуретики, в том числе фуросемид и, возможно, тиазиды, маннитол и ацетазоламид,

- соли магния,
- соли лития,
- ганглиоблокирующие препараты: триметафана камзилат, гексаметония бензосульфонат.

В редких случаях некоторые препараты могут ухудшать течение или способствовать проявлению латентной миастении *gravis* или вызывать миастенический синдром, в результате может наблюдаться повышенная чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам. К подобным препаратам относят различные антибиотики, блокаторы бета-адренорецепторов (пропранолол, окспренолол), антиаритмические препараты (прокаинамид, хинидин), противоревматические препараты (хлорохин, пеницилламин), триметафана камзилат, хлорпромазин, стероиды, фенитоин и литий.

Применение суксаметония с целью увеличения длительности нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами, может привести к длительной комплексной блокаде, которую бывает трудно устранить с помощью ингибиторов холинэстеразы.

Ослабляют эффект миорелаксантов

- предшествующее длительное применение фенитоина или карбамазепина;
- терапия ингибиторами холинэстеразы, часто применяемыми для лечения болезни Альцгеймера, например, донепезилом, может укорачивать длительность нервно-мышечной блокады и ослаблять блокирующий эффект препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ.

Не оказывает влияния

- предварительное введение суксаметония не оказывает влияния на длительность нервно-мышечной блокады, вызванной болюсным введением препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, и не должно учитываться при выборе скорости инфузии препарата.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Исследования на животных показали, что цисатракурия безилат не оказывает тератогенного и токсического действия на плод.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли цисатракурия безилат или его метаболиты с грудным молоком у человека. Препарат следует применять в период грудного вскармливания только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

Влияние цисатракурия безилата на фертильность не изучалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ всегда используется во время наркоза, следовательно, влияние на способность управлять транспортными средствами, а также работу с механизмами будет такое же, как и у препаратов для наркоза. Если после применения препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ предусмотрена ранняя выписка, пациентам не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности цисатракурия безилата получен на основании клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Данные клинических исследований		
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Снижение артериального давления
	Нечасто	Покраснение кожи
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Бронхоспазм
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь
Данные пострегистрационного наблюдения		
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень редко	Миопатия, мышечная слабость

Описание отдельных нежелательных реакций

Анафилактические реакции

По данным пострегистрационных наблюдений анафилактические реакции могут варьировать по степени выраженности и тяжести после введения миорелаксантов. Очень редко сообщалось о возникновении тяжелых анафилактических реакций у пациентов, получавших цисатракурия безилат в сочетании с одним или несколькими анестетиками.

Миопатия и/или мышечная слабость

Зарегистрировано несколько случаев миопатии и/или мышечной слабости на фоне продолжительного применения миорелаксантов у тяжелых пациентов в ОИТ, большинство из которых получали сопутствующую терапию кортикостероидами. Причинно-следственная связь с введением цисатракурия безилата в этих случаях, встречающихся редко, не была установлена.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/45

Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Основными симптомами передозировки цисатракурия безилата являются длительный паралич мышц, включая дыхательные, и его последствия.

Лечение

До восстановления адекватного спонтанного дыхания очень важно поддерживать вентиляцию легких и оксигенацию крови. Необходима полная седация, так как цисатракурия безилат не влияет на сознание. При появлении признаков спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости его можно ускорить с помощью ингибиторов холинэстеразы. Назначение 0,04–0,7 мг/кг неостигмина метилсульфата при 10% восстановлении проводимости обеспечивает 95% восстановление (соотношение $T_4:T_1 \geq 0,7$) в среднем в течение от 9 до 10 мин. Время восстановления проводимости от 25% до полного восстановления (соотношение $T_4:T_1 \geq 0,7$) при применении указанных доз неостигмина метилсульфата достигает 7 мин. Средний индекс восстановления от 25% до 75% составляет от 3 до 4 мин.

Назначение эдрофония хлорида в дозе 1,0 мг/кг при приблизительно 25% восстановлении нейромышечного блока (16–30%) обеспечивает 95% восстановление (соотношение $T_4:T_1 \geq 0,7$) в среднем в течение от 3 до 5 мин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: недеполярирующий миорелаксант периферического действия.

Код АТХ: M03AC11

Механизм действия

Цисатракурия безилат — недеполярирующий миорелаксант средней продолжительности действия. Цисатракурия безилат связывается с холинорецепторами окончаний двигательных нервов и выступает в роли антагониста ацетилхолина, вызывая конкурентную блокаду нервно-мышечной проводимости, которая может быть быстро устранена ингибиторами холинэстеразы, например, неостигмина метилсульфатом и эдрофония хлоридом.

Фармакодинамические эффекты

По данным клинических исследований у мужчин, цисатракурия безилат в дозе до $8 \times \text{ЭД}_{95}$ не вызывает дозозависимого высвобождения гистамина.

ЭД_{95} цисатракурия безилата во время комбинированной внутривенной анестезии тиопенталом натрия, фентанилом и мидазоламом составляет 0,05 мг/кг.

ЭД_{95} цисатракурия безилата у детей во время галотановой анестезии составляет 0,04 мг/кг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Некомпартментная фармакокинетика цисатракурия безилата не зависит от дозы в исследованном диапазоне (от 0,1 до 0,2 мг/кг, т.е. от 2 до $4 \times \text{ЭД}_{95}$). Популяционное фармакокинетическое моделирование подтверждает и расширяет этот диапазон до 0,4 мг/кг ($8 \times \text{ЭД}_{95}$).

Распределение

После введения доз 0,1 и 0,2 мг/кг цисатракурия безилата в виде инъекции взрослым хирургическим пациентам объем распределения в равновесном состоянии составляет от 121 до 161 мл/кг.

Метаболизм

Цисатракурия безилат распадается в организме при физиологических значениях pH и температуры тела (элиминация Хофманна) с образованием лауданозина и моночетвертичного акрилатного метаболита, который подвергается гидролизу под действием неспецифической эстеразы плазмы с образованием моночетвертичного метаболита спирта. Метаболиты не обладают миорелаксирующими свойствами.

Выведение

Выведение цисатракурия безилата является в основном органонезависимым, однако выведение через печень и почки является первичным путем клиренса его метаболитов.

Фармакокинетические параметры препарата, вводимого в виде болюсных инъекций в дозе свыше 0,1 и 0,2 мг/кг взрослым хирургическим пациентам, представлены в таблице.

Средние значения данных по фармакокинетике, соответствующие пределам средних значений доз цисатракурия

Параметр	Пределы средних значений
Клиренс	4,7–5,7 мл/мин/кг
Объем распределения в равновесном состоянии	121–161 мл/кг
Период полувыведения	22–29 мин

Фармакокинетика при инфузионном введении

Фармакокинетика цисатракурия безилата после инъекции препарата в виде инфузии и болюса одинаковая. Средний клиренс цисатракурия безилата составляет 6,9 мл/кг/мин, а период полувыведения 28 мин. Выведение препарата не зависит от длительности инфузии и не отличается от такового при его болюсном введении.

Почечная недостаточность

Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у здоровых добровольцев не наблюдается. По данным сравнительного исследования не было статистически достоверных или клинически значимых различий фармакокинетических параметров цисатракурия безилата. Время восстановления нервно-мышечной проводимости также не изменяется при почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности и у здоровых добровольцев нет. В сравнительном исследовании у пациентов, которым показана трансплантация печени, и здоровых пациентов наблюдалась небольшая разница в объеме распределения (+ 21%) и клиренсе (+ 16%) цисатракурия безилата, но период полувыведения препарата и время восстановления нервно-мышечной проводимости не изменялись.

Лица пожилого возраста

Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов молодого и пожилого возраста нет, его клиренс в плазме крови не изменяется в зависимости от возраста по данным сравнительного исследования. Небольшое увеличение объема распределения (+ 17%) и периода полувыведения (+ 4 мин) не влияет на время восстановления нервно-мышечной проводимости у пожилых пациентов.

Пациенты отделений интенсивной терапии (ОИТ)

Фармакокинетика цисатракурия безилата у пациентов в ОИТ, получающих его в виде длительной инфузии, не отличается от таковой у здоровых взрослых или от фармакокинетики при однократном болюсном введении. Средний клиренс цисатракурия безилата составляет 7,5 мл/кг/мин и период полувыведения равен 27 мин. Время восстановления после длительного инфузионного введения препарата не зависит от продолжительности инфузии. Концентрация метаболитов выше у тех пациентов в ОИТ, у которых нарушена функция почек и/или печени. Однако эти метаболиты не влияют на нервно-мышечную блокаду.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензолсульфоновой кислоты раствор 32% (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ стабилен только в кислых растворах, поэтому его не следует смешивать в одном шприце или вводить одновременно через одну иглу с щелочными растворами, например, с тиопенталом натрия.

Препарат не совместим с кеторолака трометамолом и эмульсией пропофола для внутривенного введения.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытая ампула

2 года.

Приготовленный раствор

Поскольку препарат не содержит противомикробных консервантов, его разведение следует проводить непосредственно перед применением, разведенный раствор необходимо сразу ввести, а неиспользованный раствор препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ следует уничтожить.

Раствор препарата при разведении совместимыми растворами для внутривенного введения стабилен в течение, по крайней мере, 24 ч при температуре от 5 до 25 °С в концентрациях от 0,1 до 2,0 мг/мл (раздел 6.6).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (ампулы в пачке картонной) для защиты от света.

Не замораживать.

Условия хранения после приготовления препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,5 мл или 5 мл препарата в ампулы нейтрального стекла 1-го гидролитического класса марки НС-3 с кольцом излома или с насечкой и точкой. На каждую ампулу наносится этикетка. 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, раствор для внутривенного введения не содержит противомикробных консервантов и предназначен для введения одному пациенту. Разведенный раствор препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ для внутривенного введения стабилен в течение, по крайней мере, 24 ч при температуре от 5 до 25 °С в концентрациях от 0,1 до 2,0 мг/мл в следующих растворах для внутривенного введения (в контейнерах из поливинилхлорида или полипропилена):

- раствор натрия хлорида для инфузий 0,9%;
- раствор декстрозы для инфузий 5%;
- раствор натрия хлорида 0,18% и декстрозы 4% для инфузий;
- раствор натрия хлорида 0,45% и декстрозы 2,5% для инфузий.

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ химически нестабилен при разведении в растворе Рингера.

При введении в условиях, имитирующих инфузионную систему с Y-образным катетером, препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ совместим со следующими препаратами, обычно используемыми во время оперативного вмешательства: альфентанила гидрохлоридом, дроперидолом, фентанила цитратом, мидазолама гидрохлоридом и суфентанила цитратом.

При введении других препаратов через ту же иглу или канюлю, через которые вводился препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ, иглу и канюлю после введения каждого препарата рекомендуется промывать достаточным количеством совместимого раствора для внутривенного введения, например, раствором натрия хлорида 0,9%.

Если для инъекции препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ используется периферическая вена мелкого калибра, ее следует промыть после введения препарата совместимым раствором для внутривенного введения, например, раствором натрия хлорида 0,9%.

Препарат Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ является гипотоническим раствором и не должен вводиться в инфузионную систему, через которую осуществляется переливание крови.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Россия

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

Электронная почта: safety@gphc.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цисатракурия безилат-ДЖИЭФСИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>